

FK

DialogWeb

Guided Search new search favorites settings order cost logoff help

Targeted Search

Records for: Patents save as alert... save strategy only...

Output Format: Full Record Output as: Browser display/send

Modify select all none back to search back to picklist

Records 1 of 1 In full Format

1.

1/19/1 (Item 1 from file: 351) DIALOG(R)File 351:Derwent WPI (c) 2003 Thomson
Derwent. All rts. reserv.

001421078

WPI Acc No: 1975-70805W/197543

Delayed-release tablets prepn - from coated granules of
active ingredient and filler granules which form a matrix

Patent Assignee: CHEM PHARM KLINGE CO (CHEH)

Number of Countries: 005 Number of Patents: 005

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
BE 829450	A	19750915				197543 B
NL 7506614	A	19751208				197552
DE 2426811	A	19760108				197603
JP 51007118	A	19760121				197610
FR 2273512	A	19760206				197613

Priority Applications (No Type Date): DE 2426811 A 19740604

Abstract (Basic): BE 829450 A

Process for preparing delayed-action tablets from granules contg.
active ingredient (I) and a coating matl. (II) comprises (i)
incorporating (I), by pressing, into waxy coating (II) which is
insoluble in water then granulating, (ii) blending the resulting
granules with filler granules easily decomposed in the
gastro-intestinal tract (the filler being obtd. from water-soluble
binders, flavouring agents and disintegration aids), (iii) the mixt. is
then formed into tablets, the ratio between active and filler granules
being such that, in the finished tablet, the active granules are sepd.
from each other and enclosed within a matrix of filler. The tablets
release (I) e.g. over a 3-8 hr. period. They are more easily made than
sustained-release capsules.

Title Terms: DELAY; RELEASE; TABLET; PREPARATION; COATING; GRANULE; ACTIVE;
INGREDIENT; FILL; GRANULE; FORM; MATRIX

Derwent Class: B07; P33

International Patent Class (Additional): A61J-003/06; A61K-009/26

File Segment: CPI; EngPI

Manual Codes (CPI/A-N): B04-B01C; B04-C02; B04-C03B; B10-C04E; B10-E04D;
B10-G02; B12-M10; B12-M11

Chemical Fragment Codes (M1):

01 V780 V731 V732 V733 V734 V735 V711 V712 V713 V714 V722 V723 V743
J111 H482 H483 H484 H581 H583 H584 H589 M620 M232 M233 M331 M333
N100 M431 M510 M520 M530 M540 M740 M750 M782 R031 R032 R033 R034
R036 R038 R043 R051 R052 R000 M423 M902

02 V460 D932 H181 H201 H212 H213 J522 N100 M431 M511 M520 M530 M540
M740 M750 M782 R031 R032 R033 R034 R036 R038 R043 R051 R052 M412
M902

Chemical Fragment Codes (M2):

03 J1 M225 M226 M231 M232 M233 M260 M281 M316 M320 J171 M620 N100 M431
M510 M520 M530 M540 M740 M750 M782 R031 R032 R033 R034 R036 R038
R043 R051 R052 R000 M416 M902

04 H1 H2 J5 M283 M210 M211 M231 M270 M311 M320 A111 A940 C730 C100 C803
C806 C807 C805 C804 C801 C009 D932 H181 H201 H212 H213 J522 N100
M431 M511 M520 M530 M540 M740 M750 M782 R031 R032 R033 R034 R036
R038 R043 R051 R052 R000 M411 M412 M902

05 J2 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225
M226 M231 M232 M233 M260 M270 M281 M311 M312 M313 M314 M315 M316
M320 J271 M620 N100 M431 M510 M520 M530 M540 M740 M750 M782 R031
R032 R033 R034 R036 R038 R043 R051 R052 R000 M416 M902

06 H4 M225 M226 M231 M232 M233 M270 M281 M316 M320 H401 H481 M620 N100
M431 M510 M520 M530 M540 M740 M750 M782 R031 R032 R033 R034 R036
R038 R043 R051 R052 R000 M416 M902

Ring Index Numbers: 70226

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2003 Thomson Derwent. All rights reserved.

©1997-2003 Dialog, a Thomson business - Version 2.3

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 273 512

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 75 16335

(54) Procédé de fabrication de comprimés à action retardée.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). **A 61 J 3/06.**

(22) Date de dépôt..... 26 mai 1975, à 15 h 42 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne le 4 juin 1974, n. P 24 26 811.9 au nom de la demanderesse.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 1 du 2-1-1976.

(71) Déposant : Société dite : CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FABRIK ADOLF KLINGE & CO.,
résidant en République Fédérale d'Allemagne.

(72) Invention de : Gerhard Bründl et Ludwig Grasmüller.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Madeuf, Conseils en brevets.

Dans le cas de nombreux médicaments susceptibles d'être administrés par voie orale il est souhaitable de ralentir la résorption des principes actifs dans l'organisme. Il s'agit d'assurer ainsi pendant un certain temps une concentration aussi constante
5 que possible du principe actif concerné dans le sang. A cette fin des comprimés ou dragées ont déjà été revêtus de matières d'enrobage qui ralentissent la décomposition de la dose unitaire dans l'estomac et l'intestin et retardent de ce fait également la dissolution du principe actif dans les sucs gastro-intestinaux et
10 leur résorption.

Il est également connu de fabriquer des comprimés dans lesquels le principe actif est contenu dans une carcasse en matière synthétique thermoplastique insoluble dans l'eau, un mélange en poudre composé de résine synthétique thermoplastique et d'un
15 principe actif étant à cette fin transformé en comprimés sous une pression élevée. Dans ce cas les sucs digestifs retirent le principe actif lentement du corps de comprimé qui ne se décompose pas dans l'estomac et l'intestin.

Dans le cas de ces comprimés à action retardée la vitesse
20 avec laquelle les principes actifs sont libérés en passant par la voie gastro-intestinale dépend dans une très large mesure des conditions régnant dans cette dernière. Lorsque les médicaments sont absorbés en conjonction avec des denrées alimentaires ou se mélangent avec ces dernières dans l'estomac, alors la résorption
25 risque d'être ralentie trop fortement. De plus, dans ce cas, la résorption est très fortement influencée par le pH que les sucs digestifs présentent de sorte que ces modalités d'administration ne permettent pas encore d'assurer une reproductibilité parfaite des conditions de libération du principe actif in vivo.

Il a également déjà été utilisé des gélules contenant un
30 nombre plus ou moins important de granules sphériques d'environ 1 mm de diamètre. Ces granules sphériques se composent d'une matière d'enrobage insoluble dans l'eau et dans laquelle est contenu le principe actif. La gélule éclate alors dans l'estomac ou bien,
35 comme c'est souvent le cas, seulement dans l'intestin pour libérer les granules sphériques qui peuvent alors livrer le principe actif au liquide digestif. Ces gélules sont cependant relativement volumineuses et dures de sortes que des patients sensibles à la déglutition et des enfants ne les absorbent pas volontiers.

En outre, du fait que la libération du principe actif ne peut commencer que lorsque la gélule éclate, la première résorption du principe actif se trouve souvent trop retardée. De plus, la fabrication de ces gélules est laborieuse et coûteuse. Les deux parties constitutives de la gélule doivent être fabriquées séparément sur des machines spéciales, puis être remplies avec les grains de principe actif préparés séparément et enfin être fermées. En raison du rapport défavorable entre le volume de la capsule et la matière formant principe actif, ces gélules sont fréquemment relativement très grandes pour une quantité de principe actif donné de sorte que déjà pour cette raison ce mode de dosage et d'administration ne convient pas à de nombreuses substances thérapeutiques pour lesquelles une action retardée serait souhaitable.

Or il s'est à présent avéré d'une manière surprenante qu'il est possible d'obtenir une forme de comprimé très facile à fabriquer et pour laquelle le retardement de la libération du principe actif et de la résorption est assuré, en incorporant d'abord le principe actif dans une matière d'enrobage se dissolvant lentement et en transformant en comprimé un granulé obtenu à partir de cette matière et additionné d'une matière constitutive de comprimés qui est exempte de principe actif et se décompose facilement.

Le procédé proposé suivant l'invention pour la fabrication des nouveaux comprimés à action retardée consiste en ce que le principe actif formant médicament est d'abord incorporé, par tassement, dans une matière d'enrobage cireuse et insoluble dans l'eau, puis est granulé, en ce que le granulé de principe actif ainsi obtenu est mélangé avec un granulé de remplissage, obtenu en mettant en oeuvre des liants solubles dans l'eau, des parfums secs et des désintégrants et se décomposant facilement dans la voie gastro-intestinale, puis est transformé en comprimés, le rapport quantitatif entre le granulé de principe actif et le granulé de remplissage étant choisi de telle manière que dans le comprimé terminé les particules du granulé de principe actif se trouvent noyées dans le milieu formé par le granulé de remplissage.

L'utilisation d'un mélangeur du type à fluidification

s'est avéré particulièrement appropriée à la fabrication des granulés à utiliser suivant la présente invention. Dans ce cas le principe actif présenté sous une forme pulvérisée ou finement cristallisée et la matière d'enrobage cireuse pulvérisée sont

5 traités ensemble dans un mélangeur à fluidification en les chauffant au maximum à des températures inférieures au point de fusion de la matière d'enrobage. On réalise ainsi, sans l'aide d'un liquide de granulation, au bout d'un court laps de temps, une compression de la matière et une granulation. Au

10 cours de cette mise en oeuvre à sec la matière ne se trouve en outre chauffée que d'une manière relativement faible, permettant ainsi de mettre en oeuvre, sans risque de décomposition ou d'altération, même des principes actifs sensibles à la température. Etant donné que dans ces conditions il n'est pas néces-

15 saire d'utiliser des liquides de granulation, il n'est pas non plus besoin de prévoir des étages de séchage ni d'évacuer des vapeurs de solvants.

A l'aide du mélangeur à fluidification on peut obtenir non seulement le granulé de principe actif mais également le

20 granulé de remplissage à condition d'utiliser des liants à fusion réversible de telle sorte que lors du traitement dans le mélangeur à fluidification la granulation se produise avant que la température n'atteigne le point de fusion.

Dans le cas de médicaments insensibles à la température le granulé de principe actif peut également être fabriqué,

25 de manière connue en soi, en incorporant le principe actif dans une masse fondue de matière d'enrobage et en extrudant le mélange après refroidissement, le produit extrudé étant enfin réduit en grains. Toutefois, dans ce procédé connu, la durée

30 de mise en oeuvre et la quantité de matière utilisée sont plus grandes que dans le procédé de mélange à fluidification, lequel permet aux deux matières de départ, à savoir la substance formant médicament et la matière d'enrobage cireuse insoluble dans l'eau, d'être directement et très rapidement transformées

35 en granulés.

En tant que matières d'enrobage insolubles dans l'eau, fusibles ou thermoplastiques pour le principe actif en granulé, il convient d'utiliser entre autres des acides gras supérieurs présentant une chaîne carbonée plus longue que C_{14} et leurs

alcools ainsi que leurs esters, en particulier les matières grasses fondant au-dessus de la température du corps humain, y compris les mono, di et tri-glycérides supérieurs, des matières grasses et huiles hydrogénées comme par exemple l'huile
5 de ricin hydrogénée, des savons d'acides gras insolubles dans l'eau comme par exemple le stéarate de calcium et en outre des cires naturelles ou synthétiques, des polyéthylèneglycols ou polypropylèneglycols à haut poids moléculaire, des dérivés de cellulose insolubles dans l'eau, etc...

10 Pour le granulé de remplissage il convient d'utiliser les dérivés de cellulose solubles dans l'eau et éventuellement fusibles, des polysaccharides, de l'amidon comme par exemple de l'amidon de pomme de terre ou de maïs, de l'acide alginique, des polyéthylèneglycols solides de poids moléculaire
15 relativement bas, etc... L'adjonction de sucre, par exemple de sucre en poudre, lors de la fabrication du granulé de remplissage, permet d'accroître encore la vitesse de décomposition des comprimés.

Ces substances sont mises en oeuvre avec les additifs
20 usuels (parfums, carbonate en tant que désintégrants, etc...) de manière connue ou dans un mélangeur à fluidification pour obtenir le granulé de remplissage.

Grâce au rapport de mélange, choisi suivant l'invention et susceptible d'être chaque fois établi facilement par quelques essais, entre le granulé de principe actif et le granulé
25 de remplissage, les particules de principe actif peuvent à l'intérieur du comprimé à action retardée être noyées dans la masse du granulé de remplissage qui en tant que liant constitue une phase continue de la structure du comprimé. Etant donné
30 que cette phase se décompose en peu de temps dans la voie gastro-intestinale, le principe actif peut être retiré lentement des particules de principe actif mises à nu ou bien diffuser à partir de celles-ci et ainsi être résorbé. Contrairement aux comprimés à carcasse dans lesquels le milieu
35 formé par cette dernière reste conservé et le principe actif doit d'abord être élué par les pores de ce milieu, auquel cas le processus de libération du principe actif s'effectue d'une manière relativement rapide immédiatement après l'administration mais se ralentit ensuite de plus en plus, dans le cas du

comprimé à action retardée suivant la présente invention la libération du principe actif peut, comme dans le cas des gélules connues à particules de principe actif qui sont toutefois difficiles à fabriquer, s'effectuer d'une manière retardée
5 très uniformément sur le laps de temps désiré qui est compris par exemple entre 3 et 8 heures.

Au mélange de granulé de principe actif et de granulé de remplissage à utiliser suivant l'invention pour la confection de comprimés et qui peut éventuellement contenir en
10 outre, en tant que phase dite extérieure, une faible quantité additionnelle de matière pulvérulente du granulé de remplissage, on peut encore ajouter comme constituant supplémentaire une substance médicamenteuse se présentant sous une forme pulvérulente ou finement cristalline non enrobée. Le comprimé fabriqué
15 à partir de ce mélange libérera alors, après décomposition dans l'estomac ou l'intestin, aussitôt ce principe actif additionnel de sorte que l'on se trouve en présence d'un comprimé à action retardée qui possède en outre une action instantanée. Il est évident pour ceux spécialisés dans ce domaine que dans de tels
20 comprimés à action retardée le principe actif non enrobé peut être soit la même substance que celle présente en tant que principe actif dans le granulé, soit une autre substance.

En utilisant des granulés de principe actif avec différentes matières d'enrobage on peut également fabriquer
25 diverses formes de comprimés à action retardée dont le principe actif est alors libéré par stades successifs selon le but recherché. Ainsi on peut utiliser par exemple pour une partie du granulé de principe actif une matière d'enrobage qui se décompose d'une manière relativement rapide sous l'action de la
30 lipase du suc intestinal. Parmi ces matières figurent des matières grasses artificielles et naturelles comme par exemple des acides gras des types tri, di ou monoglycérides. Une autre partie du granulé de principe actif peut être fabriquée en utilisant une matière d'enrobage non décomposable et insoluble
35 dans l'eau, comme par exemple des cires ou alcools gras supérieurs. Le principe actif est alors pour l'essentiel libéré de cette partie exclusivement par le processus physique de l'extraction et de la diffusion. Le principe qui consiste à utiliser différentes matières d'enrobage est certes déjà connu

depuis longtemps pour les grains sphériques de médicaments contenus dans des gélules mais ces dernières présentent les inconvénients mentionnés plus haut de sorte que l'utilisation des différents granulés de principe actif dans la fabrication de comprimés à action retardée suivant l'invention offre des avantages par rapport à cette technique antérieure. Le nouveau principe consistant à fabriquer des comprimés à action retardée à partir d'un mélange de deux granulés différents, à savoir un granulé de principe actif et un granulé de remplissage obtenus de préférence dans un mélangeur à fluidification, offre de nombreuses possibilités de variation qui permettent de fabriquer des comprimés à action retardée répondant aux exigences thérapeutiques les plus diverses.

L'invention est expliquée plus en détail ci-dessous à l'aide de quelques exemples.

EXEMPLE 1

Comprimé de fluorure de sodium à action retardée.

I. Granulé de principe actif.

24,8 g de fluorure de sodium et 1475,2g d'alcool stéarylique sont mélangés et comprimés pendant 5 mn dans un mélangeur à fluidification Henschel FM 10, en chauffant le mélange en poudre jusqu'à 59°C. Après refroidissement la fraction de granulé dont les particules présentent un diamètre compris entre 0,6 et 1,25 mm est séparée en faisant passer le produit d'abord par un tamis présentant une largeur de maille de 1,5 mm et en éliminant ensuite les grains d'un diamètre inférieur à 0,6 mm.

II. Granulé de remplissage

650 g de sucre, 145g d'acide alginique, 35g de carbonate de magnésium, 360g de polyéthylèneglycol présentant un poids moléculaire de 6000 et un point de fusion de 45°C ainsi que 72g d'agents correcteurs d'odeur et de saveur et 530 g d'amidon de maïs sont mélangés et comprimés dans un mélangeur à fluidification, comme décrit plus haut, la température étant portée jusqu'à 58°C. De ce granulé on isole également la fraction comprise entre 0,6 et 1,5 mm.

Un mélange composé de 100 mg de granulé de principe actif I et de 400 mg de granulé de remplissage II, auquel se trouvent encore ajoutés 70 mg d'un mélange obtenu en mélangeant

160 parti s d'acide alginique, 40 parties de carbonate de magnésium, 200 parti s d'amidon de pomme de terre et 2 parties de substanc s odorantes est transformé dans une pastilleuse, sous une pression de 0,7 tonne au maximum, en comprimés de 12
5 mm de diamètre qui présentent une forte résistance à l'abrasion mais sont facilement décomposables dans des solutions aqueuses.

A l'aide de l'appareil d'essai de décomposition USP d'Erweka on peut vérifier que le comprimé libère rapidement les granules à action retardée qui ne se trouvent pratiquement
10 pas déformés. Lorsqu'on détermine à l'aide de l'appareil d'essai de Bühler au moyen d'une électrode à sélectivité ionique la vitesse à laquelle le fluorure est libéré à 37°C on constate qu'au bout d'une heure 27,8 % du fluorure contenu dans le comprimé sont libérés. Au bout de la deuxième heure la quantité
15 nouvellement libérée est de 14,2 %. Des ions fluorure sont encore libérés au bout de 6 heures.

EXEMPLE 2

Comprimé de caféine à action retardée.

I. Granulé de principe actif.

20 1200 g d'alcool cétylstéarylique et 200g de caféine sont mélangés et tassés dans un mélangeur à fluidification Henschel FM 10 jusqu'à obtention de la température de ramollissement de l'alcool cétylstéarylique (48°C). La fin du processus de granulation peut être reconnue clairement par un accroisse-
25 ment rapide du courant absorbé par le moteur du mélangeur à fluidification. L'analyse granulométrique du granulé obtenu donne un rendement de 68% dans l'intervalle granulométrique compris entre 0,75 et 1,35 mm.

Une partie du granulé de principe actif I est mélangé
30 avec 4 parties du granulé de remplissage II de l'exemple 1. A partir de ce mélange on fabrique, suivant l'exemple 1, des comprimés qui, lors de l'essai de libération, s'avèrent alors libérer la caféine progressivement pendant plusieurs heures.

EXEMPLE 3

35 Comprimé de fluorure de sodium à action retardée.

Pour fabriquer le granulé de principe actif, 221g de fluorure de sodium, 50g de silice (Aérosil 200), 656g d'alcool cétylstéarylique et 73g de cire de carnauba sont chauffés aux alentours de 75 à 80°C et la matière fondue ainsi obtenue est

homogénéisée au moyen d'un agitateur du type appelé Ultra-Turrax. Après refroidissement aux alentours de 50 à 55°C, la matière fondue est soumise à une mise en oeuvre ultérieure dans une extrudeuse présentant une filière de 1mm de diamètre. Après
5 l'extrusion on obtient un granulé à bâtonnets. La fraction granulométrique comprise entre 0,5 et 0,8 mm, mélangée dans le rapport 1:4 avec le granulé de remplissage obtenu suivant l'exemple 1, est transformée en comprimés. La détermination de la vitesse de libération du principe actif donne le résultat
10 suivant : 18,0 % au cours d'une heure, 4,40% au cours de la deuxième heure, 33,1 % au cours des troisième et quatrième heures, 34,6% au cours des cinquième et sixième heures. Par conséquent, du fluorure de sodium est encore libéré au bout de six heures.

15

EXEMPLE 4

Comprimé de caféine à action retardée
100 g de caféine, 50g de silice (Aérosil 200) et 850g d'alcool cétylstéarylique sont transformés en un granulé de principe actif comme décrit dans l'exemple 3, puis la fraction granulométrique
20 comprise entre 0,8 et 1,2 mm est mélangée avec le granulé de remplissage et transformée en comprimés. Les taux de libération du principe actif s'établissent comme suit : 32,3 % durant la première heure, 13,8 % au cours de la deuxième heure, 22,3 % au cours des troisième et quatrième heures et 17,2 % au cours
25 des cinquième et sixième heures.

REVENDEICATIONS

1. Procédé pour fabriquer des comprimés à action retardée en transformant en comprimés un granulé contenant un ou plusieurs principes actifs et une matière d'enrobage, caractérisé en ce que le principe actif est incorporé, en étant tassé, à une matière d'enrobage cireuse insoluble dans l'eau et est ainsi transformé en granulé; en ce que le granulé de principe actif ainsi obtenu est mélangé avec un granulé de remplissage facilement décomposable dans la voie gastro-intestinale et obtenu en mettant en oeuvre des liants solubles dans l'eau, des substances connues influant sur la saveur et des désintégrants et en ce que le mélange ainsi obtenu est mis sous forme de comprimé, le rapport quantitatif entre le granulé de principe actif et le granulé de remplissage étant choisi de telle sorte qu'après la mise sous forme de comprimés les particules du granulé de principe actif se trouvent noyées séparément les unes des autres dans la masse du granulé de remplissage.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le granulé de principe actif est fabriqué en incorporant le principe actif à la matière d'enrobage cireuse dans un mélangeur à fluidification en chauffant au maximum à des températures inférieures au point de fusion de la matière d'enrobage.

3. Procédé suivant l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce qu'il est utilisé un granulé de remplissage dont le liant est fusible et dont la granulation s'effectue à sec à des températures supérieures au point de fusion du liant.